Lane Medical Library

Ueber

synthetische Wirkung lebender Zellen.

Inaugural-Dissertation

der hohen medicinischen Facultät zu Bern

zur Erlangung der Doctorwürde

vorgelegt von

Julia Brinck
aus Helsingborg (Schweden).

München.
Druck von R Oldenbourg
1889.

Ueber

synthetische Wirkung lebender Zellen.

Inaugural-Dissertation

der hohen medicinischen Facultät zu Bern

zur Erlangung der Doctorwürde

vorgelegt von

Julia Brinck
aus Helsingborg (Schweden).

München.
Druck von R. Oldenbourg.
1889.

Auf Antrag des Unterzeichneten von der medicinischen Facultät zum Drucke genehmigt.

Bern, den 9. März 1888.

Der Decan
H. Kronecker.

Nadine Popoff hat durch ihre Arbeit „Ueber die Bildung von Serumalbumin im Darmkanale“ die v. Ott'schen Versuche bestätigt und weitergeführt. Hierdurch ist es sicher gestellt, 1) dass im Magen des lebenden Hundes aus eingeführten Peptonlösungen Stoffe gebildet werden, welche Herzen von Fröschen, Kröten und Schildkröten als Material zur Erhaltung ihrer Arbeitsfähigkeit dienen können; 2) dass der Darm ebenfalls einen für das Herz indifferenten Eiweisskörper in einen kraftspendenden umwandelt. Endlich hat Fräulein Popoff gefunden, dass aus Fibrin gewonnenes Pankreaspepton weder in der ursprünglichen Gestalt zur Speisung des Herzens geeignet ist, noch auch, nachdem es im Magen oder im Darme des lebenden Thieres gehalten worden war. Zuvörderst suchte ich diesen wichtigen Befund sicher zu stellen. Zu diesem Behufe bediente ich mich ebenfalls des Froschherzmanometers in der Kronecker'schen Modification. Zumeist dienten Herzen von Rana esculenta und Rana temporaria zu meinen Versuchen; einige Mal, wo es besonders bemerkt werden wird, auch Herzen von Kröten. Das Herz durchspülte ich zuvörderst mit bluthaltiger Kochsalzlösung, worin zwei Theile Blut zu einem Theil 0,6 procentiger Kochsalzlösung gemischt waren. So kam es zum Maximum seiner Leistungsfähigkeit. Hierauf leitete ich Kochsalzwasser bis zur Erschöpfung durch, danach die auf ihre Nährfähigkeit zu prüfenden Flüssigkeiten; oftmals schliesslich wieder die

anfänglich beste Nährflüssigkeit, um die Lebensfähigkeit des Herzens zu prüfen.

In den folgenden Tabellen sind die wichtigsten Abschnitte derartiger Versuche in zusammengedrängten Zahlenreihen wiedergegeben, derart, dass die gezeichneten Pulshöhen verdoppelt (also dem wirklichen Drucke entsprechend) aufnotirt sind. Zum Verständniss der Tabellen ist zu bemerken, dass in denselben keineswegs alle während des Versuches vom Herzen ausgeführten Pulsschläge registrirt sind, sondern nur die nach vollendeter Durchspülung gewonnenen, wenn man überzeugt sein konnte, dass weitere Durchspülung keinen anderen Effect auf das Herz hervorbringen würde.

Die hier zunächst folgende Tabelle I erläutert den Einfluss des lebenden Hundemagens auf Pepton. Es wurde, um sonst völlig vergleichbare Verhältnisse zu haben, die gekochte Peptonlösung auf

Tabelle I.

Froschherz am Froschherzmanometer.

Mittlere Höhen von je 10 Pulsen, in Mm Quecksilber angegeben.

Durchleitung von blutiger Kochsalzlösung.

15-15-15-18-18-18-18

Durchleitung von 0,6 procentiger Kochsalzlösung.

0-0-0-0

Durchleitung von gekochter Magenpeptonlösung.

0-0-0-0

Durchleitung von gekochter Pepsin-Peptonlösung, welche 1/4 Stunde im lebenden Hundemagen gelegen.

6-6-6-6-6

0,6 % Na Cl-Gehalt gebracht und in zwei gleiche Theile zerlegt. Ein Theil wurde 15 Minuten lang im Brütofen bei 37° C aufbewahrt, die andere Hälfte 15 Minuten lang einem Hunde in dessen Magen gehalten, welcher zuvor wiederholt mit Wasser oder Kochsalzlösung völlig (bis zur neutralen Reaction des ausfliessenden Wassers) ausgewaschen worden war. Danach wurde die aus dem Magen gewonnene schwachsaure Eiweisslösung mit kohlensaurem Natron neutralisirt.

Es zeigte sich, wie aus der Tabelle I ersichtlich, dass im Brütofen gehaltene Peptonlösung, ebensowenig wie Kochsalzlösung, das

Herz erholen kann, dass hingegen im lebenden Magen bewahrte Peptonlösung das Herz recht leistungsfähig zu machen vermag.

In welchem Verhältnisse die Nährkraft der restituirten Peptonlösung zur Nährkraft des Blutes steht, lehrt der folgende, durch die Tabelle II illustrirte Versuch.

Tabelle II.

Froschherz.

Mittlere Höhen von je 10 Pulsen, in Mm Quecksilber angegeben.

Durchspülung mit blutiger Kochsalzlösung.

13-13-13-13-13-13

Durchleitung von 0,6 procentiger Kochsalzlösung.

0-0-0-0-0-0-0

Durchleitung von gekochter Albumoselösung, welche 1/4 Stunde im Magen des lebenden Hundes verweilt hat.

6-6-6-5-5-5-5

Durchleitung von letztgenannter Lösung, nachdem sie der Siedhitze ausgesetzt worden.

0-0-0-0-0-0-0

Durchleitung von blutiger Kochsalzlösung.

14-14-12-12-14-14

Durchleitung von neutraler und alkalischer Kochsalzlösung.

0-0-0-0-0-0

Durchleitung von frischer gekochter Albumoselösung.

0-0-0-0-0-0

Durchleitung von 1/4 Stunde im ausgeschnittenen Hundemagen gehaltener Albumoselösung.

2-4-4-3-2-3-3

Durchleitung von 1/4 Stunde bei Brütwärme gehaltener Albumoselösung.

0-0-0-0-0-0

Hieraus ist ersichtlich, dass das Pepton im Magen während 15 Minuten etwas weniger als die Hälfte der Nährkraft günstigster Blutlösung erhielt. Nach zweiter Blutdurchleitung war das Herz schlagkräftiger, als nach der ersten unter gleichen Verhältnissen.

Hieraus ist zu schliessen, dass weder die Kochsalzlösung noch die Peptonlösung, welche zuvor durchgespült waren, das Herz irgendwie geschädigt hatten. — Das vollkommen erholte Herz wurde danach wiederum mit neutraler und alkalischer Kochsalzlösung erschöpft; gekochte Peptonlösung änderte an diesem Zustande nichts. Dagegen war eine Peptonlösung nahrhaft, welche 15 Minuten im

Magen des soeben getödteten Hundes bei Körpertemperatur gehalten worden war. Bald danach in den Magen gebrachte Peptonlösung wurde nicht mehr in Serumeiweiss umgewandelt, auch wenn sie eine Stunde lang bei Brütwärme im Magen gehalten wurde. Es erhält sich also der Magen als Assimilationsorgan nur ganz kurze Zeit nach dem Tode wirksam, wenn auch, wie F. Hofmeister[1]) beobachtet hat, „der dem lebenswarmen Thier entnommene und in die feuchte Kammer gebrachte Magen auch nach ein- bis zweistündigem Verweilen bei 40° C durchaus den Eindruck eines lebenden Gewebes macht . . . . . , die vorher sorgfältig abgetrocknete Schleimhautfläche während dieser Zeit sich mit einer frischen Schicht glasigen Schleims bedeckte und das durch absichtliches Dehnen in seiner Form veränderte Magenstück immer wieder zu dem ursprünglichen Contractionszustand zurückkehrte".

Die von uns im todten Magen gehaltene Peptonlösung war nicht etwa deshalb unwirksam, weil ihre ernährenden Eigenschaften durch schädigende verdeckt wurden; denn auch nach diesen vielen Durchspülungen, welche die Ausdauer eines isolirten Froschherzens in helles Licht stellen, konnte das durch einen lebenden Magen regenerirte Eiweiss das Herz nochmals in geringem Grade schlagfähig machen.

Noch in höherem Grade als der Magen hat nach Popoff's Erfahrungen der lebende Darm die Fähigkeit, Albumosen in Serumalbumin umzuwandeln. Ich hatte Gelegenheit, dieselbe, nach Vella's Methode isolirte Darmschlinge des ganz normalen lebenden Hundes, zu meinen Versuchen zu benützen, welche mehrere Monate zuvor Fräulein Popoff zu analogen Zwecken gedient hatte. Die folgende Tabelle III zeigt, dass gekochte Peptonlösung, welche das Herz nicht ernährt, durch einen viertelstündigen Aufenthalt in der lebenden Darmschlinge beträchtlich regenerirt wird. Das hiermit ernährte Froschherz pulsirt halb so kräftig, wie im frischen Zustande.

In einem der nächsten Versuche machte ich im Beginn das Herz vermittelst Pferdeserum schlagkräftig und erhielt damit, wie die gegenüberstehende Tabelle IV demonstrirt, sehr ansehnliche Pulse.

---

1) Zeitschrift für physiologische Chemie Bd. 6 Heft 1 1879 S. 71 und 72

Tabelle III.

Froschherz.

Mittlere Höhen von je 10 Pulsen, in Mm Quecksilber angegeben.

Durchleitung von blutiger Kochsalzlösung.

5-5-5-7-7-5-5-3

Durchleitung von 0,6 procentiger Kochsalzlösung.

0-0-0-0-0-0

Durchleitung von 0,6 procentiger Kochsalzlösung, womit ein Hundemagen ausgewaschen worden war.

0-0-0-0-0-0

Durchleitung von sterilisirter Pepsin-Peptonlösung, welche 1/4 Stunde im Hundedarm gelegen.

2-3-3-3-2-2-2-2

Durchleitung letztgenannter Lösung, nachdem sie gekocht worden.

0-0-0-0-0-0

Durchleitung von blutiger Kochsalzlösung.

8-10-10-10-10-10-10-10-10-10-10-10-10-10

Tabelle IV.

Froschherz.

Mittlere Höhen von je 10 Pulsen, in Mm Quecksilber angegeben.

Durchleitung von Serum, welches 9 Tage bei 55° C aufbewahrt worden.

20-20-20-20-20-20-20-20

Durchleitung von 0,6 procentiger Kochsalzlösung.

0-0-0-0-0-0

Durchleitung von sterilisirter Pepsin-Peptonlösung.

0-0-0-0-0-0

Durchleitung von sterilisirter Pepsin-Peptonlösung, welche im Kaninchendarm gelegen hat.

3-3-3-3-3-3-2-2-1-1

Durchleitung von sterilisirter Pepsin-Peptonlösung, welche 1 Stunde im ausgeschnittenen Kaninchendarm auf 37° C gehalten worden.

0-0-0-0-0-0

Durchleitung von blutiger Kochsalzlösung.

8-10-10-10-10-10-10

Das mit Kochsalzlösung und gekochtem Magenpeptone erschöpfte Herz wurde hierauf mit einer Eiweisslösung zu dauerndem, wenn auch wenig kräftigem Pulsiren gebracht. Diese Eiweisslösung war dadurch gewonnen, dass das gekochte Magenpepton im ausgewaschenen Dünndarme eines soeben getödteten Kaninchens 45 Min. lang gelassen wurde. Gleich darauf wurde derselbe ausgeschnittene

Kaninchendarm eine Stunde lang mit Magenpeptonlösung gefüllt im Brütofen aufbewahrt. Die hier gewonnene Lösung erschöpfte das Herz ebenso wie eine Kochsalzlösung, ohne es zu schädigen. Verdünntes Blut erholte das Herz sehr beträchtlich.

Die nächste Tabelle V lehrt, dass gekochtes Magenpepton, welches während 15 Minuten den ganz isolirten Darmkanal eines Frosches erfüllt hatte, nicht zu Serumalbumin regenerirt wird. Freilich dürfte es gerathen sein, dieses Experiment, welches ich nur einmal angestellt, besonders unter verschiedenen Bedingungen zu wiederholen, bevor wir sein Ergebniss als allgemein gültig ansehen. Dass auch der ausgepresste Froschmuskelsaft nicht nahrhaft wirkte, stimmt mit den Ergebnissen von Martius[1]).

Tabelle V.

Froschherz.

Mittlere Höhen von je 10 Pulsen, in Mm Quecksilber angegeben.

Durchleitung von blutiger Kochsalzlösung.

10-12-12-12-10-12-12-12

Durchleitung von 0,6 procentiger Kochsalzlösung.

0-0-0-0-0-0-0-0

Durchleitung von sterilisirter Pepsin-Peptonlösung, welche ¼ Stunde im Froschdarm gelegen.

0-0-0-0-0-0-0-0

Durchleitung von Froschmuskelsaft.

0-0-0-0-0-0-0-0

Durchleitung von Serum, welches 9 Tage bei 55° C gehalten worden.

12-12-12-12-12

Durch die bisher mitgetheilten Versuche werden nicht nur die Resultate v. Ott's und Nadine Popoff's bestätigt, sondern es wird ferner auch bewiesen, dass Magen- und Darmschleimhaut diese eiweissregenerirende Fähigkeit kurze Zeit nach Unterbrechung des Blutkreislaufs bewahren können. Hierdurch wird vielleicht die Möglichkeit gegeben sein, nach Ausschaltung der Resorption die regenerirende Kraft des Darmepithels zu messen.

Ebenso wie ich die positiven Resultate bestätigen konnte, welche Fräulein Popoff bezüglich der Regeneration der Albumosen

1) Die Erschöpfung und Ernährung des Froschherzens. Du Bois-Reymond's Archiv 1882 S. 562.

zu Serumalbumin gewonnen hatte, fand ich auch die Erfolge von Versuchen mit Peptonen, die durch Verdauung mit Pankreas gewonnen waren, in Uebereinstimmung mit denen meiner Vorarbeiterin.

Wie die folgende Tabelle VI zeigt, wird ein sehr kräftiges Froschherz, welches durch die erste Ausspülungsflüssigkeit des Magens zu bemerklichen Pulsen gekräftigt worden war, von Pankreas-Peptonlösung, welche eine Viertelstunde lang im Magen des lebenden Hundes verweilt hatte, nicht ernährt, sondern erschöpft.

Tabelle VI.

Froschherz.

Mittlere Höhen von je 10 Pulsen, in Mm Quecksilber angegeben.

Durchleitung von blutiger Kochsalzlösung

28-28-28-27-27-28-28-27-27

Längere Zeit alkalische und neutrale Kochsalzlösung perfundirt

0-----0

Längere Zeit sterilisirte Pankreas-Peptonlösung durchgeleitet

0----0

Durchleitung von Na Cl-Lösung, womit der Hundemagen ausgespült

2-2-3-3-3-2-2-3

Durchleitung von sterilisirter Pankreas-Peptonlösung, welche $^1/_4$ Stunde im lebenden Hundemagen gelegen

0-----0

Als Parallelversuchsbeispiel zu dem eben Angezogenen mag das Folgende, durch Tabelle VII (s. S. 460) illustrirte dienen, durch welches bestätigt wird, dass auch in der Darmschlinge des lebenden Hundes eine Viertelstunde lang bewahrtes Pankreaspepton keine merkliche Spur von Serumalbumin enthält. Durch diese Versuche ist zugleich der Beweis erbracht, dass das Serumalbumin, welches man nach Albumoseneinfuhr im Darm und Magen findet, nicht etwa durch Transsudation aus den Wandungen zum Inhalte gelangt.

Nunmehr erhob sich die Frage, ob die synthetische Eigenschaft nur denjenigen Zellen zukommt, welche den Verdauungskanal auskleiden oder ob auch andere Epithelzellen ähnliche Fähigkeit besitzen. Am interessantesten schien es uns, zu untersuchen, ob etwa das Endothel des Herzens selbst Eiweiss regenerirende Kraft besitzt. Wirklich glückte es mir, Albumosenlösungen dadurch, dass ich sie zu oft wiederholten Malen nach einander durch das zuvor völlig erschöpfte Herz leitete, in deutlich erholende Flüssigkeiten umzuwandeln. Eine,

Tabelle VII.

Froschherz.

Mittlere Höhen von je 10 Pulsen, in Mm Quecksilber angegeben.

Durchleitung von Serum

14-14-15-15-14-14-14-10

Längere Zeit mit Kochsalzlösung perfundirt

0-0-0------0

Durchleitung von Na Cl-Lösung, womit ein Hundedarm ausgewaschen

0-0-0-----0

Durchleitung von sterilisirter Pankreas-Peptonlösung, welche ¼ Stunde im lebenden Hundedarm gelegen

0-0-0------0

Durchleitung von blutiger Kochsalzlösung

6-6-6-8-8-8-8-8

bis anderthalb Stunde lang musste eine kleine Quantität (10—15 ccm) der Albumosenlösung durch das Herz geleitet werden, bevor die Regeneration zu Serumalbumin merklich war. Die von drei derartigen Versuchen gewonnenen Werthe sind in den Tabellen VIII, IX und X dargestellt.

Tabelle VIII.

Froschherz.

Mittlere Höhen von je 10 Pulsen, in Mm Qecksilber angegeben.

Durchleitung von blutiger Kochsalzlösung

13-13-14-14-14

Durchleitung von 0,6 procentiger Kochsalzlösung

0-0----0

Durchleitung von sterilisirter Pepsin-Peptonlösung

0-0----0

Durchleitung von 15 ccm sterilisirter Pepsin-Peptonlösung (viermal durch das Herz geleitet)

2-2-3-3-2-2-2-1

Tabelle IX.

Froschherz.

Mittlere Höhen von je 10 Pulsen, in Mm Quecksilber angegeben.

Durchleitung von sterilisirtem Serum

14-14-14-14-14-14-14

Durchleitung von 0,6 procentiger Kochsalzlösung

0-0---0

Durchleitung von 15 ccm sterilisirter Pepsin-Peptonlösung (zehnmal durch das Herz geleitet)

2-2-2-1-2-2-2-1

Letztgenannte Lösung der Siedhitze ausgesetzt und durch das Herz geleitet.

0-0-----0

Tabelle X.

Froschherz.

Mittlere Höhen von je 10 Pulsen, in Mm Quecksilber angegeben.

Durchleitung von 0,6 procentiger Kochsalzlösung

0-0----0

Durchleitung von sterilisirter Pepsin-Peptonlösung

0-0----0

Durchleitung von 10 ccm sterilisirter Pepsin-Peptonlösung, mit welcher zwölfmal das Herz durchspült worden

1-2-2-2-3-3-2-3-3

Letztgenannte Lösung der Siedhitze ausgesetzt und durch das Herz geleitet

1-2-0-0---0

Im letzten Beispiele (der Tabelle X) ist bemerkenswerth, dass das gewonnene Nährmittel erst ganz allmählich durch indifferente (gekochte) Lösung ausgespült werden konnte.

Man könnte den Einwand machen, dass bei so langer Durchspülung vielleicht Reste von Nährmaterial, welche von früher her in den Spalträumen des Herzens verborgen waren, extrahirt worden seien, ohne dass Serumalbumin neugebildet wurde. Diesen Einwand widerlegten wir dadurch, dass wir die jetzt erweislich günstigste Spülflüssigkeit: die Ringer'sche Salzlösung[1]), ebenso oft, wie zuvor Albumoselösung durch das Herz perfundirten. Wie zu erwarten war, blieb jedoch jeder erholende Erfolg aus.

Die Darstellung der Tabelle XI zeigt die nihilistische Einfachheit des erfolglosen Unternehmens. Als ich dagegen Kochsalzlösung

Tabelle XI.

Froschherz.

Mittlere Höhen von je 10 Pulsen, in Mm Quecksilber angegeben.

Durchleitung von sterilisirtem Serum

12-12-12-12-12-12-12-12-12-12-12

Nach Durchspülung mit 100 ccm Ringer'scher Lösung

0-0---0

Zehnmalige Durchspülung von 15 ccm Ringer'scher Lösung

0-0---0

Durchleitung von blutiger Kochsalzlösung

5-5-5-5-5-5-5-5-5-5-5

1) Auf 1 Lit. H_2O: Na Cl 6,0 + Na HCO_3 0,1 + Ca Cl_2 0,1 + K ClO_3 0,075. Journal of Physiology Vol. VI Nr. 6. Regarding the influence of the organic constituents of the blood on the contractility of the ventricle. Sidney Ringer. University College London.

in die Bauchhöhle eines lebenden Thieres injicirte und nach zwei Stunden den Rest aus der Bauchhöhle nahm, hatte derselbe reichlich Serumalbumin aufgenommen. Solchen Versuch erläutert Tabelle XII.

Tabelle XII.

Froschherz.

Mittlere Höhen von je 10 Pulsen, in Mm Quecksilber angegeben.

Durchleitung von blutiger Kochsalzlösung

30-30-30-30-28-28-30-30-30

Durchleitung neutraler Kochsalzlösung

0-0----0

Durchleitung von neutraler Na Cl-Lösung, welche zwei Stunden in der Bauchhöhle eines Kaninchens gelegen

10-20-20-20-15-15-15-10-7

Durchleitung gekochter alkalischer Kochsalzlösung

0-0----0

Wir widerstanden der Versuchung, eine Reihe anderer Körpergewebe auf ihre Eiweiss schaffende Kraft zu untersuchen, weil uns ein Factum aufgefallen war, welches die Arbeit nach einer anderen Richtung lenkte, die weite Ausschau versprach. Es hatten nämlich zu wiederholten Malen Albumosenlösungen, welche durch eintägige Verdauung von rohem Blutfibrin mittels künstlichen Magensaftes gewonnen waren, am ersten und mehr noch am zweiten Tage nach vollendeter Verdauung in hohem Grade herzerholend gewirkt.

Das folgende Versuchsbeispiel, Tabelle XIII, zeigt am Ende eine ganz erstaunlich grosse Nährwirkung einer Albumoselösung.

Tabelle XIII.

Froschherz.

Mittlere Höhen von je 10 Pulsen, in Mm Quecksilber angegeben.

Durchleitung von blutiger Kochsalzlösung

22-22-22-20-22-22-20

Durchleitung von neutraler und alkalischer Kochsalzlösung

0-0-0-----0

Durchleitung von blutiger Kochsalzlösung

15-18-18-18-15-20

Durchleitung von gekochter Albumoselösung

0-0-0---0

Durchleitung von alter, roher Albumoselösung

24-24-22-25-20-20-20-22-22-22

welche drei Tage in neutralisirtem Zustande und auf den günstigen Kochsalzgehalt (0,6 %) gebracht, bei Zimmerwärme aufbewahrt worden war. Im nächsten Versuche (siehe Tabelle XIV), wurde die Albumoselösung, nachdem sie neutralisirt war, gekocht, sodann fünf Tage lang offen im Zimmer gelassen. Sie war mit Schimmelpilzen bedeckt und hatte einen schwach fauligen Geruch. Diese Lösung erhöhte in solchem Grade die Leistungsfähigkeit des zuvor erschöpften Herzens, wie man es nur selten mit bester Blutlösung oder mit Serum findet; jedenfalls weit beträchtlicher, als die Blutlösung am Anfang des Versuchs es vermocht hatte. Frisch zubereitete und gekochte Albumoselösung erschöpfte das Herz bald wieder völlig.

Tabelle XIV.

Froschherz.

Mittlere Höhen von je 10 Pulsen, in Mm Quecksilber angegeben.

Durchleitung von blutiger Kochsalzlösung

24-24-24-22-24-24-20

Durchleitung von neutralisirter und alkalischer, 0,6 procentiger Kochsalzlösung

0-0----0

Durchleitung von Pepsin-Peptonlösung, welche vor fünf Tagen gekocht, jetzt mit Schimmel bedeckt war

15-18-18-18-15-18-18-20

Durchleitung von verfaultem Pepsin-Pepton

33-35-35-30-35-33-35-32-30

Durchleitung von frischem, gekochtem Pepsin-Pepton

0-0----0

Rohe Albumose verhält sich wie gekochte. Auch diese wird binnen 48 Stunden bei Brütwärme eine Nährlösung, während sie deutliche Merkmale der Fäulniss hat. Stört man aber die Fäulniss durch hermetischen Abschluss, so geschieht die Regeneration unvollkommen.

Tabelle XV erläutert einen derartigen Versuch.

Es genügen sehr verdünnte Albumoselösungen, um physiologisch nachweisbare Mengen von Serumalbumin zu erzeugen. In diesem Falle, welcher durch Tabelle XVI illustrirt wird, war auf etwa 50 ccm alkalischer Kochsalzlösung[1]) etwa 0,1 ccm einer verfaulten Albumoselösung zugesetzt, wie sie sonst unverdünnt gebraucht wurde.

1) Auf 100 g H_2O: 0,6 Na Cl und 0,005 Na CO_3.

Tabelle XV.

Froschherz.

Mittlere Höhen von je 10 Pulsen, in Mm Quecksilber angegeben.

Durchleitung von blutiger Kochsalzlösung

26-26-20-27-25-25-25

Durchleitung von alkalischer und neutraler Kochsalzlösung

0-0-0----0

Durchleitung gekochter, sodann 48 Stunden bei 40° C verfaulter Albumoselösung

10-15-15-19-19-19-15-20

Durchleitung von neutraler und alkalischer Kochsalzlösung

0-0-0-----0

Durchleitung von frischer Albumoselösung

0-0-0-----0

Durchleitung von gekochter, 48 Stunden bei 40° C verfaulter Albumoselosung

5-10-5-5-10-5-5-5-5

Tabelle XVI.

Froschherz.

Mittlere Höhen von je 10 Pulsen, in Mm Quecksilber angegeben.

Durchleitung von blutiger Kochsalzlösung

17-17-15-15-15-17-17-18

Durchleitung von neutraler und alkalischer Kochsalzlösung (roh)

0-0-0-----0

Durchleitung von gekochter alkalischer Na Cl-Lösung, welche 68 Stunden bei 40° C bewahrt worden

0-0-0-----0

Durchleitung von alkalischer Na Cl-Lösung, welche mit wenig verfaulter Albumose inficirt und 68 Stunden bei 40° C gehalten worden

2-2-2-2-2-2-2-2-2

Durchleitung von unverdünnter, verfaulter Albumoselösung

16-16-16-16-15-16

Man sieht, dass das Herz hiermit stark genug pulsirte, um das Quecksilber mit jedem Schlage auf einen Druck von 2 mm zu bringen. Die unverdünnte Albumoselösung bewirkte 16 mm hohen Pulsdruck. Alkalische Kochsalzlösung, welche nicht mit Albumoselösung versetzt wird, bleibt auch bei Brütwärme unfähig, das Herz zu erholen.

Ein ganz neues Bild gab folgender Versuch, zu welchem Tabelle XVII die Belege liefert.

Nachdem sich ergeben hatte, dass die verfaulte Albumoselösung durch Kochen ihre Wirksamkeit einbüsst, durchspülte ich das Herz

mit einer Albumoselösung, welche seit sechs Tagen bei Brütwärme bewahrt, am zweiten Tage die in Tabelle XV dargestellte Nährwirkung gezeigt hatte. Diese Flüssigkeit wird jetzt durchgeleitet. Sie war vor dem Gebrauche gelblichweiss; sobald sie in das Froschherz gelangte, färbte sie sich grünlich. Die Flüssigkeit, in Schälchen aufgesammelt, wird zum zweiten Mal durch das Herz geleitet und die grüne Farbe nimmt dadurch an Stärke zu. Ihre Wirkung auf das Froschherz erwies sich ganz entgegengesetzt derjenigen, welche dieselbe Flüssigkeit vier Tage zuvor gezeigt hatte.

Tabelle XVII.

Froschherz.

Mittlere Höhen von je 10 Pulsen, in Mm Quecksilber angegeben.
Durchleitung von blutiger Kochsalzlösung
18-14-14-14-18-18-18-18-15-15-15-15
Durchleitung von neutralisirter und alkalischer Kochsalzlösung
0-0-0-----0
Durchleitung von verfaulter, dann gekochter Albumoselösung
0-0-0-----0
Durchleitung von sehr stark verfaulter Albumoselösung
0-0-0-----0
Durchleitung von blutiger Kochsalzlösung
1-4-4-4

Die ergrünte Flüssigkeit vermochte ebensowenig Pulsationen zu unterhalten, wie die gekochte. Aber auch durch Blut war es danach nur sehr mangelhaft zu beleben. Auch nach fortgesetzter Durchspülung mit günstigster Blutlösung waren höhere Pulse als von 4 Mm Druckhöhe nicht zu erreichen.

Auf die Erklärung dieser merkwürdigen Erscheinung werden wir bald zurückkommen. Zuvörderst prüften wir, ob die Fäulniss nicht auch Pankreaspeptone zu Serumalbumin regeneriren könne. Wir fanden, dass Pankreaspepton auch gefault unwirksam zur Ernährung blieb.

Tabelle XVIII zeigt den Unterschied verfaulter Magenpeptone und verfaulter Pankreaspeptone.

Tabelle XVIII.

Froschherz.

Mittlere Höhen von je 10 Pulsen, in Mm Quecksilber angegeben.

Durchleitung von blutiger Kochsalzlösung

7-7-5-7

Durchleitung von 0,6 procentiger Kochsalzlösung

0-0-----0

Durchleitung von frischer Pankreas-Peptonlösung

0-0-----0

Durchleitung von verfaulter Pankreas-Peptonlösung

0-0-----0

Durchleitung von verfaulter Magen-Peptonlösung

15-15-20-20-20-20

Die zuletzt gewonnenen Ergebnisse forderten dringend eine bakteriologische Untersuchung. Auf Wunsch des Herrn Prof. Kronecker bat ich Herrn Prof. Lichtheim, unter seiner Leitung in der bakteriologischen Abtheilung seiner Klinik zu Bern Reinculturen der in verfaulenden Albumose- und Peptonlösungen wachsenden Mikroorganismen vornehmen zu dürfen. Der sehr gütigen und nachsichtigen Unterweisung des Herrn Prof. Lichtheim verdanke ich aufs Wärmste die neuerworbenen Kenntnisse und Erfahrungen.

Die oben (S. 465) erwähnte grüne Albumoselösung, welche früher dem Herzen nützlich, später schädlich gewesen war, zeigt einen eigenthümlichen, fad süsslichen Geruch.

Isolationscultur in der gewöhnlichen Koch'schen Nährgelatine bei Zimmertemperatur liess aus der Albumoselösung zwei Mikroorganismen isoliren.

1) Bei durchfallendem Lichte braune gekörnte, durch einen scharfen Contour abgegrenzte Colonien. Anfangs waren dieselben hellbraun, regelmässig rund; bei weiterem Wachsthum wurden dieselben dunkler, ihr Rand ward irregulär. An der Oberfläche waren dieselben leicht kugelig gewölbt. Sie bestanden aus meist in Häufchen angeordneten, häufig auch zu zwei an einander gereihten Mikrokokken. Im letzten Falle waren die gegen einander gewandten Flächen etwas abgeplattet. Die Gelatine verflüssigen sie nicht. In Stichculturen wachsen sie als aneinandergereihte weissliche, kugelige Colonien, welche an der Oberfläche der Gelatine sich erheblich aus-

breiten. In allen basischen Anilinfarben sind sie leicht färbbar und behalten ihre Farbe, auch wenn sie nach Gram's Verfahren behandelt worden sind.

2) Der zweite Mikroorganismus zeigte bei Zimmertemperatur etwas langsameres Wachsthum, war sehr reichlich in der Flüssigkeit vorhanden und es traten in den Culturen zuerst weisse, leicht gelblich gefärbte runde Colonien mit mattem Glanze auf. Dieselben wurden mit zunehmendem Wachsthum deutlich gekörnt und zeigten einen scharfen, gleich stark lichtbrechenden Rand. Sie verflüssigen nach wenigen Tagen die Gelatine und diese erhält eine sehr schöne hellgrüne Farbe, während der vorher beschriebene süsslich fade Geruch merklich wird. In Stichculturen beginnt dieselbe Gelatine an der Oberfläche in 24 Stunden flüssig zu werden, unter Bildung eines Trichters; allmählich wird die Nährgelatine vollständig verflüssigt; sie nimmt dabei die früher erwähnte hellgrüne Farbe an und zeigt den charakteristischen Geruch.

Auf Agar-Agar entsteht ein weisslicher Belag der Oberfläche; die Agar-Agar selbst nimmt, ohne verflüssigt zu werden, die erwähnte hellgrüne Farbe an.

Auf Kartoffeln wachsen längs des Impfstichs schmutzig braunrothe Colonien. Die Colonien bestehen aus kurzen, meist leicht gebogenen, in der Mitte oft weniger intensiv gefärbten Stäbchen, welche oft reihenweise angeordnet sind. Sie färben sich mit basischen Anilinfarbstoffen, geben aber bei der Behandlung nach Gram ihre Farbe wieder ab. Sie zeigen Eigenbewegungen, wo sie nicht zu dicht liegen.

Der grüne Farbstoff entfärbt sich, wenn die Cultur vor O-Zufuhr geschützt stehen gelassen wird und tritt wieder auf, wenn die Flüssigkeit mit Luft geschüttelt wird.

Schüttelt man die verflüssigte Gelatine mit Chloroform, so löst sich der Farbstoff mit schöner tiefblauer Farbe auf. Fügt man der Chloroformlösung Salzsäure zu, so wird durch dieselbe die Chloroformlösung entfärbt und die über derselben befindliche Säureschicht nimmt eine rothe Farbe an. Beim Hinzufügen von Ammoniak wird erst die Säureschicht blau und beim Schütteln wird der Farbstoff auch vom Chloroform gelöst.

Beim Zufügen von Kalilauge wird die Chloroformlösung zunächst violett, dann wieder blau. Lässt man die Culturen längere Zeit stehen, so verschwindet ihre grüne Farbe und geht in die rothe über, welche mit Chloroform nicht mehr extrahirbar ist. Die beschriebenen chemischen Reactionen zeigen, dass dieser Pilz mit dem Bacillus des blauen Eiters identisch ist[1]).

Beide Spaltpilzarten wachsen auch in Pankreaspeptonlösungen, aber nicht so schnell und reichlich wie in Albumosen. Auch in Pasteur'scher Nährlösung[2]) gedeihen beide Pilzarten, aber viel mangelhafter als in Eiweiss und Leim. In Cohn'scher Nährlösung wachsen beide nicht.

Durch diese Beobachtungen war die Möglichkeit gegeben, den Vorgang der Serumeiweissbildung in Albumoselösungen zu präcisiren. Sterilisirte Albumoselösung, in welcher die zuerst beschriebenen Mikrokokken nachweislich gewachsen waren, ohne dass im Uebrigen Fäulnisserscheinungen an dieser Flüssigkeit bemerkt werden konnten, machte, wie aus Tabelle XIX ersichtlich ist, das Froschherz in erheblichem Grade schlagfähig.

Tabelle XIX.

Froschherz.

Mittlere Höhen von je 10 Pulsen, in Mm Quecksilber angegeben.

Durchleitung von 0,6 procentiger Kochsalzlösung

7 - 10 - 14 - 14 - 14 - 14 - 14

Durchleitung von neutraler und alkalischer Kochsalzlösung

0 - 0 - - - - 0

Durchleitung von sterilisirter Albumoselösung, worin weisse Mikrokokken (braune Colonien) gewachsen waren

4 - 9 - 9 - 5 - 9 - 9

Durchleitung von sterilisirter Albumoselösung, worin grüne Bakterien (weisse Colonien) gewachsen

0 - 0 - - - - - 0

Durchleitung von blutiger Kochsalzlösung

0 - 0 - - - - - 0

Den Bacillus wollen wir wegen der auffallenden Färbungen, welche er den Nährlösungen gibt: „bacillus virescens“ nennen.

1) Lücke in Langenbeck's Archiv für Chirurgie Bd. 3 S. 135.

2) 10 g Candiszucker, 1 g neutrales weinsaures Ammoniak, Asche von 1 g Hefe, und 100 g Wasser.

Als eine Albumoselösung, in welcher der „bacillus virescens“ cultivirt war, durch das Herz geleitet wurde, stellte dieses seine Pulsationen ein, und war auch durch Blut nicht wieder zu beleben.

So war es sicher gestellt, dass nicht allgemeine Fäulnissvorgänge, sondern die Lebensthätigkeit eines Pilzes aus Albumose Serumeiweiss gebildet hat. Darum verdient dieser Pilz den Namen „micrococcus restituens“, welchen wir ihm gegeben haben. Man könnte daran denken, dass dieser coccus in seinem Zellleibe Serumeiweiss aufspeichert, wie die meisten Organismen Nahrungsmittel zu Zellprotoplasma umwandeln, dass er also mit seinem eigenen Leibe dem Herzen zur Speise diene und dieses leistungsfähig mache. Diese Vorstellung wird durch folgende Beobachtungen hinfällig.

1) Wenn wir in Eiweisslösungen, welche durch Culturen für das Herz Nährlösungen geworden waren, durch fractionirte Sterilisirung bei einer Temperatur von etwa 55° C. die Organismen getödtet hatten, so konnte die umgewandelte Nährlösung ebensogut dem Herzen dienen, wie nicht sterilisirte. Dieses Verfahren bot übrigens die Möglichkeit, Serum, gut verschlossen, beliebig lang als Nährflüssigkeit zu conserviren, während es unsterilisirt bei Zimmertemperatur nach wenigen Tagen üblen Geruch annimmt.
2) Pankreaspeptonlösungen, in welchen der bacillus restituens gewachsen war, bleiben für das Herz indifferent. Solchen Versuch stellt Tabelle XX dar.

Tabelle XX.

Froschherz.

Mittlere Höhen von je 10 Pulsen, in Mm Quecksilber angegeben.

Durchleitung von zehn Tage lang bei 55° C sterilisirtem Serum

9-9-10-12-12-12-12

Durchleitung von 0,6 procentiger Kochsalzlösung

0-0-----0

Durchleitung von sterilisirter Pankreas-Peptonlösung, worin weisse Bakterien (braune Colonien) gewachsen

0-0-----0

Durchleitung von sterilisirtem Serum

5-10-10-10-10-10

Durchleitung einer Lösung, bestehend aus 2 Theilen Blut mit 1 Theil Pankreas-Peptonlösung, worin grüne Bakterien gewachsen

0-0-----0

In dem gleichen Versuche wurde ferner auch der Nachweis geliefert, dass der bacillus virescens ein Herzgift producirt. Frisches Blut mit der Hälfte seines Volumen Pankreaspepton-Cultur des bacillus virescens vermischt, tödtete das Froschherz. Schon das Blut selbst erlitt durch Zusatz der inficirten Peptonlösung eingreifende Veränderung. Es löste sich darin sogleich ein grosser Theil der rothen Blutkörperchen, wodurch das Blut lackfarbenes Aussehen bekam. Der beschriebenen ganz analoge Giftwirkungen liefern Culturen des bacillus virescens in Albumoselösung wie Tabelle XXI darthut. Ausserdem machte diese inficirte Lösung nach kurzer Zeit das Herz für Blut durchlässig. Nunmehr erinnerten wir uns, dass auch bei früheren Versuchen schon dies merkwürdige Phänomen der Blut-Evasion aus dem Herzen aufgetreten war, wenn dieses mit stark verfaulten Nährlösungen behandelt worden[1]).

Tabelle XXI.

Froschherz.

Mittlere Höhen von je 10 Pulsen, in Mm Quecksilber angegeben.

Durchleitung von blutiger Kochsalzlösung

20-20-20-20-20-20-20-20

Durchleitung von 0,6 procentiger Kochsalzlösung

0-0-----0

Durchleitung von Pankreas-Peptonlösung

0-0-----0

Durchleitung von Blut mit Albumoselösung, welche Culturen von bacillus virescens enthielt

0-0-----0

Wir könnten hier unsere Beobachtungen abschliessen. Es ist wohl unzweifelhaft, dass der herzernährende Körper, welcher durch die Pilze gebildet wird, identisch ist mit demjenigen, welcher durch Vermittelung von Epithelzellen im Thierkörper entsteht. Sicherlich ist er ein Eiweisskörper. Sind wir berechtigt ihn Serumalbumin zu nennen?

Was ist Serumalbumin?

1) Vergl. auch die wichtigen Untersuchungen von L. Brieger: Ueber Ptomaine. 3 Hefte. Berlin 1885 und 1886.

Hoppe Seyler sagt darüber in seinem Lehrbuche der physiologischen Chemie[1]): „Eine genaue Bestimmung der specifischen Drehung des Serumalbumins hat bis jetzt deshalb nicht geschehen können, weil es noch nicht gelungen war, dasselbe von Globulinsubstanzen vollkommen gereinigt in linksdrehend concentrirter Lösung zu untersuchen".

Hammarsten schreibt S. 82 in seinem Lehrbuche[2]): „Die Gerinnungstemperatur wird im Allgemeinen als + 70 bis 75° C. angegeben, ist aber sehr wechselnd, je nach der Concentration und dem Salzgehalt des Serumalbumins. Kochsalzfreie Lösungen von 1 bis 2 % können schon bei einer Temperatur von + 50° C. gerinnen. Zusatz von Na Cl erhöht die Gerinnungstemperatur, so dass bei einem Gehalt von 5 % Na Cl das Serumalbumin erst bei + 75 bis 90° C. gerinnt.

Bis jetzt ist das Serumalbumin nie ganz rein von Mineralsubstanzen dargestellt worden. Diese Substanzen bedingen auch (im Gegensatz zu den Ansichten von Wurtz und Aronstein) die Löslichkeit in Wasser. Eine von Mineralsubstanzen möglichst freie Lösung von Serumalbumin gerinnt weder beim Kochen noch auf Zusatz von Alkohol. Eine geringe Menge von Kochsalz vermittelt in beiden Fällen das Gerinnen."

Gamgee bestätigt in seinem trefflichen Lehrbuche der physiologischen Chemie[3]) diese Angaben.

Halliburton[4]) konnte durch fractionirtes Erhitzen des Blutserum von Kaninchen, Schwein, Katze, Hund, Affe und Mensch 3 Eiweissstoffe sondern, welche meist bei 73°, 77° und bei 84° gerannen; Hundeserum gerann partiell zuweilen schon bei 56°; Serum von Ochs, Pferd und Schaf erst theils bei 79° und dann bei 84°.

Aus dem Blutserum wird Serumalbumin ausgefällt durch combinirte Sättigung des Serum mit gelösten Salzen: z. B. Magnesium- und Natriumsulphat oder Magnesiumsulphat und Alaun etc.

---

1) Berlin 1881 S. 425.

2) Lårobok i fysiologisk kemi och fysiologisk-Kemisk Analys. Olof Hammarsten. Upsala 1883.

3) A Textbook of Physiological Chemistry Vol. I p. 60 ff. London 1880.

4) Britt. med. Journal 1884. p. 176.

Eine neuerliche Untersuchung[1]) bringt Halliburton zu dem Schlusse, dass das Serumalbumin kaltblütiger Thiere ein einfacher Eiweisskörper zu sein scheine, der nicht wie derjenige in Vögeln und Säugethieren durch fractionirte Erhitzung in drei Körper zu trennen sei.

Hammarsten gibt folgende Vorschrift zur Darstellung des Serumalbumins:

„Das Serumalbumin kann nur rein und frei von Paraglobulin erhalten werden, nachdem das Paraglobulin aus dem Serum durch Fällung mit $MgSO_4$ bei $+30^0$ C. und Filtriren bei derselben Temperatur vollständig entfernt worden ist. Das Filtrat, mit Na_2SO_4 gesättigt, liefert einen Niederschlag bei 40^0 C., der bei dieser Temperatur auf dem Filter gesammelt werden kann. Der Niederschlag in möglichst wenig Wasser gelöst, wird durch Dialyse von Salzen befreit und mit starkem Alkohol gefällt. Die Fällung, wenn rasch ausgeschieden, gepresst und mit Aether zerrieben, liefert das Serumalbumin unverändert."

Nach dieser Vorschrift habe ich aus Blutserum das Serumalbumin dargestellt.

Diese Lösung ernährte das Froschherz nicht. Sollen wir hierdurch genöthigt sein zu sagen: Es ist nicht Serumalbumin, welches dem Muskel sein Nährmaterial liefert? Schon v. Ott hatte künstliches Serumalbumin von den besten Bezugsquellen unwirksam gefunden[2]), ebenso Globulin, Paraglobulin und den Schmiedeberg'schen krystallinischen Eiweisskörper der Paranüsse. Andererseits hat v. Ott auch beobachtet[3]), „dass nach Entfernung der einzelnen Bestandtheile aus der Milch, letztere nur dann ihre herzernährende Fähigkeit eingebüsst hat, wenn sie ihres Serumalbumins verlustig geworden ist. Solange von Serumalbumin noch eine Spur zurückgeblieben ist, bleibt die Milch noch immer im Stande, am Froschherzen ihre belebende Kraft geltend zu machen. Dass die wohlthuende Wirkung hier nur vom Serumeiweiss abhängt und nicht von irgend einem anderen Bestandtheile der Milch, wird dadurch bestätigt, dass weder ein Aufguss von Caseïn, welches der Milch entnommen worden war,

1) Journ. of Physiol. 1886 p. 323.
2) a. a. O. S. 7.
3) a. a. O. S. 25.

in 0,6% Kochsalzlösung, noch irgend andere Milchbestandtheile, die für sich besonders untersucht wurden, im Stande waren, eine dem Serumalbumin ähnliche Wirkung hervorzurufen. Mit allen diesen Körpern gelang es mehr oder weniger rasch, das Herz vollständig zum Stillstand zu bringen".

Wir finden auch, dass den gemeinen eiweisshaltigen, fleischbereitenden Körpern desto grössere Nährfähigkeit für das Herz zukommt, je mehr Serumalbumin sie enthalten. So ist das Serum günstiger als das Gesammtblut; minderwerthig sind Lymphe, noch weniger vermag Milch, am wenigsten Hühnereiweiss.

Die Herzernährungsversuche bekräftigen und verallgemeinern Hoppe-Seylers Ausspruch[1]): „Das Serumalbumin ist in destillirtem Wasser in allen Verhältnissen löslich und wird durch kein Reagens aus dieser Lösung ausgefällt, ohne chemische Veränderung hierbei zu erleiden".

Wir können daher wohl sagen, dass durch die physiologische Reaction auf Serumalbumin, nämlich durch die Eigenschaft dieses Eiweisskörpers, Muskeln leistungsfähig zu machen, dasselbe besser charakterisirt wird, als durch die üblichen chemischen Prüfungsmittel.

Schliesslich bitte ich Herrn Professor Kronecker meinen wärmsten Dank für seine gütige Hülfe bei dieser Arbeit anzunehmen.

1) Physiologische Chemie 1881 S. 424.